



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ARTICLE EMC

Maladie de Kawasaki[☆]

C. Marsaud*, I. Koné-Paut



Hôpital Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

MOTS CLÉS

Maladie de Kawasaki ;
Immunoglobulines ;
Anévrisme coronaire

Résumé La maladie de Kawasaki, bien connue des pédiatres, est une vascularite multisystémique aiguë touchant les vaisseaux de moyens calibres avec une prédisposition pour les artères coronaires. Dans les pays développés, cette maladie est la première cause de cardiopathie acquise chez l'enfant. La physiopathologie de cette maladie est actuellement toujours inconnue, mais il est communément admis qu'un ou plusieurs agents infectieux induisent une réponse inflammatoire inappropriée chez un sujet génétiquement prédisposé. Le diagnostic est clinique et doit être évoqué chez des enfants présentant une fièvre prolongée de plus de cinq jours avec un syndrome inflammatoire biologique. Des critères cliniques d'inflammation cutanéomuqueuse ont été définis par l'American Heart Association en 2004 afin d'établir le diagnostic. Cependant, certains enfants peuvent présenter des formes incomplètes de la maladie surtout lorsque la maladie apparaît à un âge inhabituel. Les symptômes sont proches de certaines pathologies infectieuses de l'enfant comme la scarlatine ou une infection virale rendant le diagnostic difficile. Par ailleurs, un retard au diagnostic ou l'absence de traitement majeure le risque de développer des anévrismes coronaires. Les immunoglobulines polyvalentes constituent le traitement de première ligne, avec un taux de succès de l'ordre de 80 %. En cas de non-réponse à cette première ligne de traitement, le recours aux corticoïdes peut être proposé, en association à une deuxième cure d'immunoglobulines, surtout dans les formes de mauvais pronostic. D'autres thérapeutiques comme les anti-tumor necrosis factor alpha ou certains immunosuppresseurs peuvent aussi être employées en cas de résistance aux immunoglobulines, mais doivent être discutées avec une équipe spécialisée.

© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



* Grâce au partenariat mis en place en 2010 entre le Journal de Pédiatrie et de Puériculture et l'EMC, les articles de cette rubrique sont issus des traités EMC. Celui-ci porte la mention suivante : C. Marsaud, I. Koné-Paut. Maladie de Kawasaki. EMC – Pédiatrie 2016 [Article 4-025-D-60]. Nous remercions l'auteur qui a accepté que son texte, publié initialement dans les traités EMC, puisse être repris ici.

* Auteur correspondant.

Épidémiologie

La maladie de Kawasaki est la deuxième cause de vascularite chez l'enfant après le purpura rhumatoïde. Sa gravité potentielle est due à l'atteinte possible des coronaires pouvant toucher jusqu'à 20 % des patients non traités.

Il existe une prédominance masculine de cette pathologie avec un sex-ratio de 1,5 à 2 pour 1. La prévalence de la maladie varie en fonction de l'éthnie avec une atteinte plus importante dans les populations japonaises et d'Asie du Nord-Est (138/100 000 enfants de moins de 5 ans contre 17/100 000 enfants aux États-Unis). La prévalence augmentée dans les populations asiatiques persiste avec les flux migratoires. Dans toutes les études de recensement de différentes populations, l'incidence de la maladie augmente [1–3]. En France, le nombre de nouveaux patients atteints par an est évalué entre 300 et 400 patients d'après l'extrapolation de registres français, avec un possible surdiagnostic.

Il existe aussi une variabilité saisonnière dans cette pathologie avec une incidence plus élevée en hiver et au printemps qu'en été dans les pays occidentaux.

Plus de 80 % des cas sont représentés par des enfants âgés de 6 mois à 5 ans, avec un pic d'incidence entre 2 et 3 ans. De rares formes récurrentes sont décrites (3 %) ainsi que des formes familiales (1 %).

Chez l'adulte, la maladie de Kawasaki est surtout connue en raison des complications à long terme après un anévrisme coronaire dans l'enfance. De rares cas de maladie de Kawasaki, à un âge non pédiatrique, ont été recensés dans une revue de la littérature récente comportant 91 adultes avec un âge moyen de 29 ans (18–68 ans) et une forte proportion de patients positifs au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les symptômes restent ceux rencontrés en pédiatrie avec un retard diagnostique important et fréquent [4].

Étiopathogénie

La cause de cette maladie est toujours inconnue depuis sa première description en 1967 [5], et reste source de controverses au sein de la communauté médicale. L'hypothèse principale pour expliquer la survenue d'une maladie de Kawasaki est l'exposition à un ou plusieurs facteurs environnementaux, à ce jour non identifiés, chez des patients génétiquement prédisposés. L'existence d'une variabilité saisonnière et les symptômes initiaux proches de certaines infections infantiles font évoquer un lien potentiel avec des épidémies virales ou bactériennes, comme trigger environnemental. Des virus tels que l'Epstein-Barr virus (EBV) ou le coronavirus ont été suspectés comme facteur déclenchant de la maladie tout comme le mycoplasme. Cependant, dans les différentes études réalisées dans la maladie de Kawasaki, aucun agent infectieux n'a pu être spécifiquement authentifié [6].

Deux grandes théories d'activation de la réponse immunitaire ont été soutenues ces dernières années, avec des données contradictoires dans la littérature [7,8]. Un mécanisme d'activation immune par un superantigène a été évoqué. Des similitudes cliniques et immunologiques

existent avec des infections toxiniques comme le staphylocoque ou le streptocoque [7].

Dans une autre étude, les analyses immunohistochimiques d'endothéliums respiratoires de patients atteints de maladie de Kawasaki en phase aiguë retrouvaient une réponse oligoclonale à immunoglobulines A faisant plutôt évoquer une réponse immunitaire médierée par un antigène non conventionnel de type virus intracellulaire, encore non identifié [8].

Par ailleurs, la prévalence de cette pathologie dans les populations originaires d'Asie du Nord-Est et notamment du Japon, soutient une prédisposition génétique dans cette maladie. Il existe quelques cas familiaux décrits. L'étude de gène candidat n'a pas permis d'authentifier un gène responsable dans cette pathologie. Les études d'association génétique pangénomiques (Genome-Wide Association Study [GWAS]) ont permis d'authentifier plusieurs gènes impliqués dans la réponse immune pouvant être associés à la maladie de Kawasaki [9]. Ces études nous permettent aussi d'avancer sur la compréhension du mécanisme immunitaire impliqué. Ces associations génétiques sont variables en fonction de l'origine ethnique de la population étudiée. Deux gènes principaux sont associés à la maladie de Kawasaki dans les populations occidentales et asiatiques. Le gène *FCGR2A* code la région du récepteur IIa de la fraction FC de la gammaglobuline. L'implication de ce gène souligne l'importance des récepteurs des gammaglobulines dans la réponse inflammatoire de cette pathologie ainsi que l'utilisation des immunoglobulines polyvalentes comme traitement immunomodulateur [10].

Le gène *ITPKC* est quant à lui impliqué dans la régulation de l'activation des lymphocytes T, ce qui témoignerait de l'importance de cette activation dans la physiopathologie de la maladie de Kawasaki [11].

L'implication de l'immunité innée a été plus récemment soulevée par certains auteurs. En utilisant un modèle de souris Kawasaki, le développement de lésions coronaires peut être bloqué par l'administration d'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (IL-1) [12].

Diagnostic

Diagnostic clinique

Il n'existe malheureusement pas de test à ce jour pour établir le diagnostic de maladie de Kawasaki. Des critères cliniques ont été proposés par le ministère de la Santé japonais [13] et l'American Heart Association (AHA) en 2004 [14] pour aider le clinicien. Ces recommandations sont similaires à la différence près que pour l'AHA, la fièvre est le critère principal et le diagnostic est porté sur la présence de quatre ou cinq critères associés alors que, pour les japonais, le diagnostic est porté sur la présence d'au moins cinq critères sur six (**Tableau 1**).

La fièvre est donc un élément essentiel. Elle apparaît au premier jour de la phase aiguë, est généralement élevée et souvent mal tolérée avec un enfant grognon et irritable.

Une éruption cutanée polymorphe apparaît rapidement atteignant généralement les extrémités et le tronc. Sur le plan dermatologique, cette éruption peut revêtir différents aspects en dehors d'une éruption vésiculeuse et peut donc

Tableau 1 Critères du diagnostic clinique de la maladie de Kawasaki [14].

- Fièvre > 38,5 °C de plus de 5 jours
- Adénopathie cervicale douloureuse non purulente > 1,5 cm
- Éruption cutanée polymorphe, non vésiculeuse
- Conjonctivite bilatérale non purulente
- Atteinte des extrémités
- Énanthème : chéilité, langue framboisée, pharyngite



Figure 1. Chéilité fissurée et langue framboisée à j5 d'une maladie de Kawasaki.

apparaître en début de maladie comme une éruption virale. Une desquamation du siège peut être observée lors de la première semaine, tandis que la desquamation des extrémités en « doigt de gants » apparaît plus tardivement, généralement vers la troisième semaine d'évolution et cela même chez les enfants ayant bien répondu au traitement.

La conjonctivite aiguë non purulente bilatérale bulbaire traduisant une hyperémie conjonctivale apparaît généralement de façon précoce, avec une fréquence élevée (90 %).

Un énanthème des lèvres et de l'ensemble de la cavité buccale peut être observé avec le plus souvent une chéilité (90 %), une langue framboisée dépapillée (50 %), une stomatite et un énanthème pharyngé (Fig. 1).

L'atteinte des extrémités évolue dans le temps avec initialement un érythème palmoplantaire puis un œdème lié à une fuite capillaire (Fig. 2).

La présence d'une adénopathie cervicale de plus de 1,5 cm est présente dans 50 % des cas. Son aspect volumineux, ferme, unilatéral chez un enfant fébrile peut être pris pour une adénite infectieuse sévère (pseudo-adénophlegmon) mais sera résistante au traitement antibiotique.

Il peut aussi être observé chez les enfants ayant reçu une vaccination antérieure par le bacille bilié de Calmette-Guérin (BCG), une réaction au point d'injection avec un érythème pouvant atteindre jusqu'à 50 % des patients mais ce signe ne fait pas partie des critères classiques de l'AHA [15].

La Fig. 3 représente l'évolution des symptômes décrite dans le temps. La difficulté du diagnostic réside notamment dans l'apparition séquentielle des symptômes, voire leur caractère fugace. L'interrogatoire des parents à la



Figure 2. Œdème des extrémités dans la maladie de Kawasaki à j5.

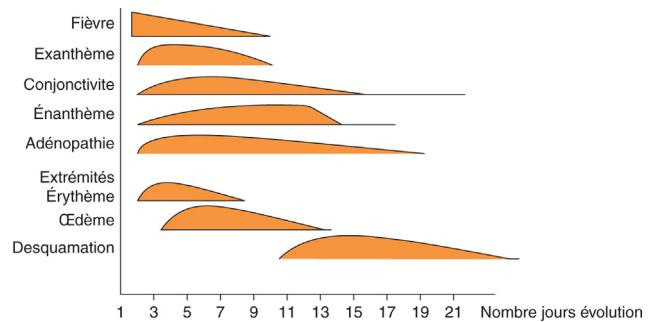


Figure 3. Évolution des signes cliniques à la phase initiale de la maladie de Kawasaki.

recherche des différents signes est donc primordial. Lors de la phase aiguë, l'échographie cardiaque est généralement normale. Il peut être visualisé par des échographistes expérimentés une hyperéchogénicité des coronaires peu spécifique. Les dilatations sont exceptionnelles lors de la première semaine.

Dans certaines formes très graves et rares, l'enfant peut se présenter en phase aiguë en état de choc cardiogénique sur une atteinte myocardique et nécessiter une prise en charge réanimatoire.

Certains patients peuvent présenter des formes atypiques de la maladie avec d'autres symptômes associés pouvant égarer le diagnostic. Les arthralgies et arthrites, relativement rares au cours de la maladie de Kawasaki, doivent faire évoquer le diagnostic différentiel de maladie de Still. Sur le plan abdominal, il peut exister des douleurs importantes pouvant aller jusqu'à l'ischémie de la paroi intestinale ainsi que des troubles du transit à type de diarrhée ou de vomissements. Une cytolysé hépatique ou une cholestase modérée sont souvent présentes sur le plan biologique. À l'échographie abdominale, un hydrocholécyste est fréquemment retrouvé. Sur le plan neurosensoriel, une méningite aseptique peut aussi être retrouvée, ainsi que la présence d'une uvête. Des épisodes de convulsions, de troubles de la conscience ou de paralysie faciale ont aussi été décrits. L'examen des urines peut révéler une leucocyturie aseptique ou une protéinurie.

Sur le plan biologique, il existe de façon constante un syndrome inflammatoire avec une vitesse de sédimentation

Tableau 2 Critères supplémentaires biologiques et échographiques pour les formes incomplètes de maladie de Kawasaki [14].

Critères biologiques

- Fièvre > 5 jours, associée à deux ou trois critères cliniques de l'AHA
- + syndrome inflammatoire biologique, CRP > 30 mg/L et/ou VS > 40 à la 1^{re} heure
- + ≥ trois des paramètres suivants
- 1. Albumine < 30 g/dL. 2. Anémie pour l'âge. 3. Élévation des ASAT. 4. Plaquettes après 7 j > 450 000/µL. 5. Leucocytes supérieurs à 15 000/µL. 6. Leucocyturie supérieure à 10/champ

Critères échographiques

- Z score de l'interventriculaire antérieure (IVA) ou coronaire droite (CD) ≥ 2,5 DS
- et/ou anévrismes coronaires
- et/ou ≥ trois des critères suivants
- 1. Hyperéchogénicité coronaire. 2. Dysfonction ventriculaire gauche. 3. Insuffisance mitrale. 4. Péricardite. 5. Z score de l'IVA ou de CD entre 2 et 2,5 DS

AHA : American Heart Association ; CRP : C reactive protein ; VS : vitesse de sédimentation ; ASAT : aspartate aminotransférase ; DS : déviation standard.

(VS) et une *C reactive protein* (CRP) augmentées. Sur la numération-formule sanguine, une augmentation des leucocytes et une anémie inflammatoire sont observées lors de la phase aiguë. Une thrombocytose majeure apparaît de façon retardée plutôt après sept jours d'évolution et ne doit donc pas être attendue pour débuter le traitement.

Les symptômes décrits ci-dessus ne sont pas spécifiques de la maladie de Kawasaki, et ces manifestations peuvent se rencontrer dans de nombreuses infections de l'enfant avec fièvre prolongée et éruption cutanée (adénovirus, EBV, échovirus par exemple). L'éruption cutanée peut aussi mimer une éruption typique d'infection à staphylocoque sécréteur de toxine. Une adénopathie cervicale volumineuse et fébrile peut mimer une adénite infectieuse initialement mais le caractère non purulent et la résistance au traitement antibiotique doivent remettre en doute ce diagnostic. Des hémodcultures ou autres prélèvements bactériologiques, ainsi que des *polymerase chain reaction* (PCR) ou sérologies virales peuvent être utiles afin d'éliminer un diagnostic différentiel mais ne doivent pas retarder la prise en charge thérapeutique si les critères diagnostiques sont réunis. En cas de non-réponse au traitement ou de forme atypique, une autre vascularite comme la périartérite noueuse peut être responsable d'une symptomatologie proche de celle de la maladie de Kawasaki ou bien une maladie de Still débutante avec une fièvre persistante.

Formes incomplètes

Cependant, le diagnostic clinique peut être difficile dans les formes incomplètes de maladie de Kawasaki. Il existe des critères biologiques et aussi échographiques décrits par l'AHA pour aider le clinicien au diagnostic si le patient présente de la fièvre avec deux ou trois critères cliniques classiques uniquement (**Tableau 2**) [14].

En effet les patients présentant entre deux et trois critères cliniques classiques, avec un syndrome inflammatoire biologique et au moins trois critères biologiques, peuvent être considérés comme des formes incomplètes et être traités même si l'échographie cardiaque est normale. Par ailleurs, les patients ne présentant pas tous les critères cli-

niques ou biologiques mais avec un syndrome inflammatoire biologique et des critères échographiques révélateurs de la maladie de Kawasaki doivent aussi être traités comme des patients atteints de la maladie de Kawasaki de forme incomplète.

Les patients de moins de 1 an et de plus de 5 ans présentent plus souvent des formes incomplètes de la maladie. Ces patients peuvent donc aussi avoir un risque augmenté de complications cardiovasculaires en raison du délai de prise en charge et de l'errance diagnostique. La prévalence des formes incomplètes est en augmentation par rapport au rapport de l'AHA de 2004 et serait passée de 15 % à 47 %, probablement en raison de l'application des recommandations qui permettent de mieux reconnaître ces formes de Kawasaki [16].

Échographie cardiaque

Le diagnostic de maladie de Kawasaki impose un suivi cardiologique spécialisé et rapproché. Les complications cardiaques n'apparaissent habituellement pas avant le dixième jour d'évolution mais leur gravité potentielle impose la mise en place d'un traitement efficace avant le dixième jour d'évolution afin de réduire ce risque. Lors de cette première phase, les anomalies les plus fréquemment visibles sont des hyperéchogénicités de la paroi des artères coronaires non spécifiques de la maladie de Kawasaki et parfois une petite dilatation.

Lors de la deuxième phase d'évolution subaiguë, l'apparition de dilatation des coronaires peut être mise en évidence sur l'échographie mais généralement sans retenissement ischémique. Les anévrismes se constituent par la suite après quelques semaines, avec parfois une atteinte sur les grands axes artériels (artères mésentérique inférieure, axillaire, humérale, iliaque et fémorale).

L'anévrisme coronaire de l'enfant est difficile à diagnostiquer et dépend de l'âge de l'enfant [14]. Au Japon, chez l'enfant de moins de 5 ans, une coronaire anormale se définit par une lumière supérieure à 3 mm et chez le plus de 5 ans, par une lumière supérieure à 4 mm. Pour l'AHA, un anévrisme est de petite taille s'il est inférieur à 5 mm, et

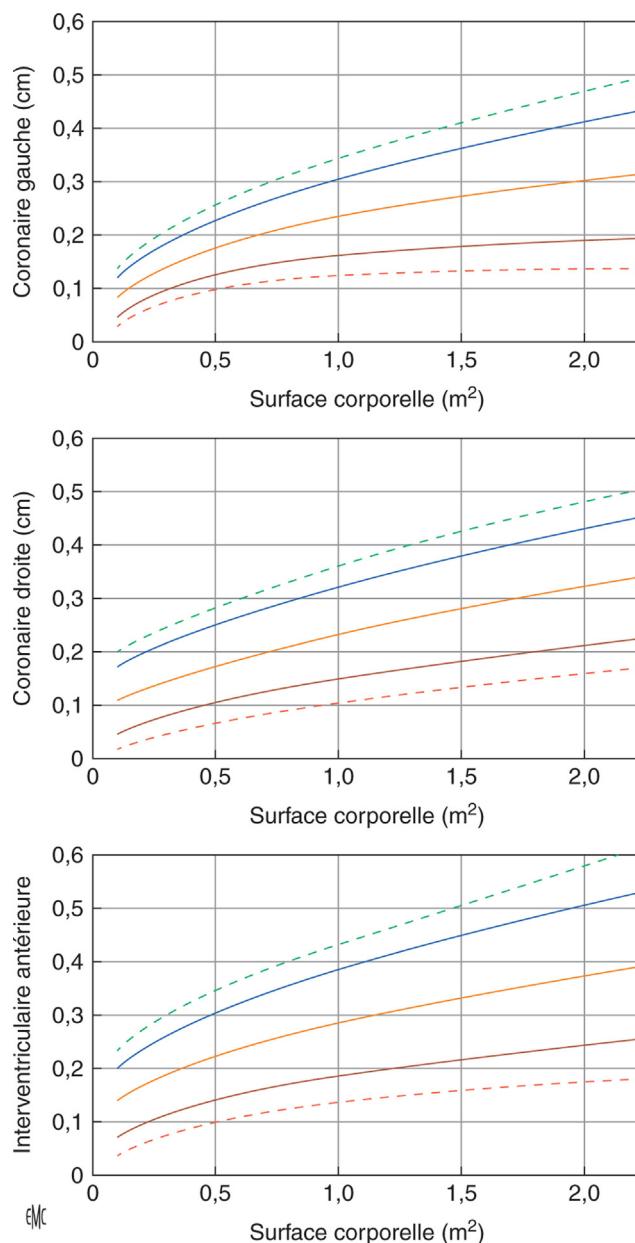


Figure 4. Courbes de références échographiques de taille des coronaires en fonction de la surface corporelle [14].

géant s'il mesure plus de 8 mm. Il existe aussi des index de références pour la taille des coronaires avec des Z scores en fonction de l'âge, avec une dilatation définie par un Z score supérieur ou égal à 2,5 déviations standards (DS). Un avis cardiological spécialisé est donc souhaitable en cas de doute sur une dilatation (Fig. 4).

Les anévrismes volumineux peuvent évoluer vers des formes sténosantes à long terme lors de la phase de cicatrisation avec un risque de thrombose et d'infarctus du myocarde qui peut atteindre jusqu'à 20 % des cas.

Cliniquement, l'apparition d'un souffle cardiaque, de signes d'insuffisance cardiaque, de douleurs thoraciques, abdominaires ou des membres sont à rechercher en consultation afin de dépister une éventuelle complication. L'électrocardiogramme permet de rechercher des signes

de péricardite, l'apparition de troubles du rythme ou de la conduction ainsi que des signes ischémiques avec des troubles de la repolarisation ou l'apparition d'ondes Q de nécrose.

Évolution

L'évolution de cette panartérite nécrosante est marquée par trois phases principales [17] :

- la première phase aiguë inflammatoire dure en moyenne une semaine à dix jours. Sur le plan immunitaire, il existe une activation des lymphocytes T avec une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires (*tumor necrosis factor* [TNF], IL-1, IL-6) au niveau de la paroi de l'endothélium. Une inflammation transmurale progressive se développe avec production de monoxyde d'azote (NO) et de molécules d'adhésion au niveau de l'endothélium vasculaire. Cette première phase est marquée par la fièvre initiale et les signes d'inflammation cutanéomuqueuse que nous avons déjà décrits ci-dessus ;
- la deuxième phase subaiguë destructrice apparaît après dix jours d'évolution avec une lyse de la limitante élastique interne et de la matrice extracellulaire de la paroi endothéliale. Lors de cette phase, la destruction de la média peut induire la formation de dilatation, voire d'anévrisme coronaire. Le risque d'infarctus du myocarde et de mort subite est alors le plus important. Pendant cette phase, la fièvre et les signes cliniques disparaîtront spontanément même en dehors de traitement ;
- la troisième phase chronique correspond à la phase de remodelage pendant laquelle un épaississement de l'intima se constitue par prolifération des cellules musculaires lisses ainsi qu'une fibrose de la média qui conduit soit à une restauration de la lumière endothéliale, soit à une sténose du vaisseau avec un risque obstructif à long terme.

Le diagnostic doit être porté durant la phase aiguë afin d'apporter le traitement adapté pour minimiser le risque d'atteinte coronaire.

Il ne faut pas oublier que la maladie de Kawasaki peut atteindre d'autres vaisseaux de moyen calibre, tels que les artères axillaires ou le tronc cœliaque. Ces atteintes ne sont pas recherchées de façon systématique, le pronostic global étant dominé par l'atteinte myocardique et coronaire.

Traitements de la phase aiguë

Il consiste à réduire l'inflammation lors de la phase aiguë de la maladie afin de réduire le risque de développer une atteinte coronaire secondaire.

Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

Le traitement de première intention en cas de diagnostic de maladie de Kawasaki est une perfusion d'immunoglobulines polyvalentes à forte dose, soit 2 g/kg. Il a été validé par plusieurs études prospectives, comparatives, et multicentriques [14,18]. Le mécanisme d'action des immunoglobulines dans cette pathologie reste mal connu. Ce traitement pourrait avoir un rôle dans la modulation des cytokines

Tableau 3 Scores prédictifs de résistance aux immunoglobulines.

	Egami et al. [22]	Kobayashi et al. [21]	Sano et al. [23]
Critères pronostiques	≤ 4 j de fièvre (1 point) ALAT ≥ 100 UI/L (2 points) $\leq 300\ 000$ plaquettes (1 point) CRP ≥ 8 mg/dL (1 point) Âge ≤ 6 mois (1 point)	Natrémie ≤ 133 mmol/L (2 points) ≤ 4 j de fièvre (2 points) ALAT ≥ 100 UI/L (2 points) CRP ≥ 10 mg/dL (1 point) $\leq 300\ 000$ plaquettes (1 point) $\geq 80\%$ neutrophiles (2 points) Âge ≤ 1 an (1 point)	Bilirubine totale $\geq 0,9$ mg/dL (1 point) ASAT ≥ 500 UI/L (1 point) CRP ≥ 7 mg/dL (1 point)
Risque augmenté	≥ 3 points	≥ 5 points	≥ 2 points
Population japonaise	76/80	76/80	77/86
Sensibilité/spécificité (%)			
Population non japonaise	42/85	33/87	40/85
Sensibilité/spécificité (%)			

CRP : *C reactive protein* ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase.

pro-inflammatoires mais aussi dans la neutralisation d'anticorps circulants. Son action sur l'endothélium vasculaire par le blocage de la prolifération des cellules endothéliales et de la synthèse des molécules d'adhésion pourrait aussi expliquer son intérêt. La perfusion est administrée sur plusieurs heures, de 10 à 12 heures généralement, avec de préférence une augmentation progressive par paliers afin de s'assurer de la bonne tolérance du traitement. En effet, les doses importantes peuvent être mal tolérées et entraîner des céphalées, des flushs, une tachycardie ou des anomalies tensionnelles pendant la perfusion. En cas de bonne réponse au traitement, la défervescence thermique peut être observée pendant la perfusion d'immunoglobulines. Les signes cliniques disparaissent rapidement après le traitement. Les enfants sont généralement surveillés pendant 48 heures suivant la perfusion afin de vérifier si la fièvre ne réapparaît pas. Ce traitement est à administrer entre le quatrième et le dixième jour d'évolution de la maladie pour permettre de prévenir le risque de lésions coronaires.

Aspirine

En association avec le traitement par immunoglobulines, l'aspirine est conventionnellement administrée ; dans un premier temps à dose anti-inflammatoire, entre 30 à 50 mg/kg par jour en quatre prises pendant la phase aiguë inflammatoire, puis un relais à dose antiagrégante entre 3 et 5 mg/kg après obtention de l'apyrexie et normalisation de la CRP pour une durée minimale de huit semaines, pendant la surveillance échographique [19]. Ce traitement est toujours administré de façon empirique mais il n'existe pas d'études cliniques ayant démontré son efficacité en comparant les immunoglobulines seules et le traitement par immunoglobulines associées avec l'aspirine.

Résistance aux immunoglobulines

Entre 11 et 23 % des patients traités par immunoglobulines intraveineuses sont résistants à cette première ligne de traitement selon les études [14,20], ce qui constitue en soi un facteur de mauvais pronostic. Des scores prédictifs de résistance au traitement par immunoglobulines de première intention ont été établis par différentes équipes (Tableau 3).

Les critères retenus pour une mauvaise réponse aux immunoglobulines sont assez similaires entre les études : l'âge atypique, une cytolysé, une thrombocytose ou un syndrome inflammatoire majeur [21–23]. La performance de ces tests varie selon la population étudiée. C'est pourquoi ils ne sont pas utilisés en pratique courante en France où ils n'ont pas été validés [24]. Certains gènes ont aussi été identifiés lors des études d'association GWAS comme facteurs de mauvais pronostic avec un risque plus important de résistance aux immunoglobulines et de formations d'anévrismes, comme *CASP3*, *ITPKC* ou des gènes impliqués sur la voie de signalisation de *transforming growth factor* (TGF)-bêta [11,25]. Le traitement de deuxième ligne après échec des immunoglobulines intraveineuses n'est pas clairement défini et aucune étude ne permet de privilégier un traitement par rapport à un autre. Actuellement, l'AHA recommande de tenter une deuxième perfusion d'immunoglobulines intraveineuses. Une corticothérapie peut être associée à cette deuxième ligne pour intensifier le traitement, voire être associée à la première perfusion en cas de facteurs de mauvais pronostic. Cependant, les équipes spécialisées penchent plus actuellement pour une intensification du traitement plus rapide en cas de résistance aux immunoglobulines afin de diminuer le risque de complications cardiovasculaires. Différentes options thérapeutiques ont été utilisées dans la maladie de Kawasaki en deuxième ligne et sont toujours actuellement en cours d'évaluation.

Corticoïdes

La corticothérapie est un traitement efficace dans la maladie de Kawasaki en phase aiguë, et est largement utilisée dans les autres vascularites. Plusieurs études ont été publiées sur l'intérêt d'une corticothérapie en association avec les immunoglobulines, en première intention. Une méta-analyse récente retrouvait une diminution significative de la survenue d'anévrisme coronaire dans le groupe traité par immunoglobulines associées à une corticothérapie sans survenue d'effets indésirables [26]. Cependant les méthodologies et les doses de corticoïdes utilisées dans les études sont différentes. Dans l'étude américaine [27], un bolus unique à 30 mg/kg de méthylprednisolone était administré à tous les patients alors que dans l'étude RAISE japonaise [20], la corticothérapie était administrée par voie intraveineuse sur cinq jours à la dose de 2 mg/kg avec un relais per os en cas de fièvre persistante mais uniquement chez des patients définis avec un haut risque de développement d'anévrismes coronaires.

Dans les recommandations anglaises, la corticothérapie est prescrite avec les immunoglobulines en cas de résistance à une première cure d'immunoglobulines et chez des patients avec facteurs de risque de mauvais pronostic ou atteinte cardiaque initiale [2].

Traitements de deuxième ligne

Quelques études ont été publiées sur le recours à certaines biothérapies chez des enfants présentant une maladie de Kawasaki résistante aux immunoglobulines.

L'agent le plus fréquemment utilisé en cas de résistance aux immunoglobulines est l'infliximab. Les anti-TNF-alpha ont été utilisés sur les données selon lesquelles des dosages sanguins augmentés de TNF-alpha sont retrouvés chez ces patients avec des taux corrélés au risque d'anévrisme [28]. Des études ont montré, sur de petits effectifs, l'efficacité de l'infliximab sur la défervescence thermique chez des patients résistants aux immunoglobulines [29]. Cependant une des dernières études rétrospectives américaines ne retrouvait pas de différence significative sur la survenue d'anomalies coronaires chez ces patients mais une diminution de la durée de la fièvre et de l'hospitalisation [30].

Des traitements immunosuppresseurs, comme les inhibiteurs de la calcineurine [31], ainsi que les échanges plasmatiques [32] ont été utilisés dans de petites séries de patients. Il existe aussi dans la littérature deux cas de nourrissons avec des formes sévères de maladie de Kawasaki, résistantes aux immunoglobulines et aux corticoïdes, ayant bien répondu à un traitement par anti-IL-1 [33,34].

Suivi cardiologique

L'essentiel de la surveillance est donc l'échographie cardiaque chez l'enfant. Les recommandations du suivi en imagerie et thérapeutique sont renseignées dans le Tableau 4 [2]. Le rythme de la surveillance échographique dépend de l'existence ou non d'anomalies coronaires. Durant les huit premières semaines, le rythme est rapproché avec une échographie toutes les 1 à 2 semaines, même en l'absence d'anomalie. Au terme de cette surveillance,

un examen normal des coronaires ou la régression d'une dilatation de petite taille permettent d'autoriser l'arrêt du traitement antiagrégant et la reprise d'une activité physique normale. Une dernière échographie cardiaque est le plus souvent réalisée entre trois et six mois d'évolution par les cardiologues pédiatriques puis le suivi cardiologique est arrêté en cas de normalité.

En cas de dilatation persistante de plus de 3 mm après huit semaines, le suivi échographique et le traitement par antiagrégant plaquettaire sont maintenus. Un complément d'imagerie est réalisé après 6 à 12 mois d'évolution avec coroscanner ou coronarographie avec maintien du traitement et du suivi cardiologique si les anomalies sont confirmées.

La présence d'anévrismes volumineux ou multiples impose la poursuite du traitement par aspirine à vie ainsi que la mise en place d'un traitement par anticoagulants avec des antivitamines K (AVK) et un objectif d'*international normalized ratio* (INR) entre 2 et 3 en raison du risque important de thrombose et d'ischémie myocardique jusqu'à leur involution. Une épreuve d'effort ou une scintigraphie myocardique permettent d'évaluer le risque d'ischémie à l'effort en l'absence de signes cliniques ou échographiques au repos. La coronarographie permet alors, en cas de signes ischémiques, d'évaluer la prise en charge thérapeutique.

Pronostic

Le pronostic à court et à long terme de cette maladie dépend de l'atteinte cardiaque. Dans 15 à 25 % des cas, la surveillance échographique révèle la formation d'anévrismes chez des patients non traités avec un risque de décès de 2 à 3 % à court terme sans prise en charge thérapeutique. Le délai de prise en charge est un facteur important du pronostic ; en effet le risque d'anévrisme chute à 5 % en cas de traitement par immunoglobulines avant j10 d'évolution de la fièvre.

Une revue de la littérature récente reprend les cas de ruptures d'anévrismes coronaires sur les 15 dernières années. Cette complication aiguë est exceptionnelle puisqu'on ne retrouve que 11 cas rapportés avec cependant une mortalité importante. L'apparition des anévrismes est dans ces cas très précoce, avant j15 d'évolution ; ils sont très volumineux, supérieurs à 10 mm, et sont rapidement progressifs [35].

Le risque à moyen terme d'infarctus du myocarde ou de thrombose vasculaire est d'environ 20 % en cas d'anévrismes volumineux lors de la première année.

Cependant, 50 % des anévrismes visualisés lors de la surveillance échographique initiale régressent dans les deux premières années d'évolution par cicatrisation et épaissement de l'intima lors de la phase de remodelage. La petite taille de l'anévrisme est un des facteurs prédictifs majeurs de régression, tout comme sa localisation distale et sa morphologie fusiforme plutôt que sacculaire. L'âge de l'enfant, inférieur à 1 an, est aussi un élément de bon pronostic.

Le risque cardiovasculaire à long terme après une maladie de Kawasaki est plus difficile à évaluer. Une étude rétrospective américaine a comparé une cohorte de patients ayant un antécédent de maladie de Kawasaki et une cohorte de patients sains avec une moyenne de suivi de 15 ans.

Tableau 4 Recommandation de surveillance échographique et thérapeutique chez les malades atteints de maladie de Kawasaki en fonction de l'atteinte coronarienne.

Atteinte coronarienne	Thérapeutique	Activités physiques	Suivi cardiologique	Examens invasifs
I. Pas d'anomalie pendant la surveillance ou dilatation transitoire ayant disparu avant 6 à 8 semaines	Aspirine à dose antiagrégante 6 à 8 semaines	Pas de restriction après 6 à 8 semaines	Prévention risque cardiovasculaire, suivi cardiaque tous les 5 ans	Non
II. Dilatation transitoire ayant disparu avant 6 à 8 semaines	Aspirine à dose antiagrégante 6 à 8 semaines	Pas de restriction après 6 à 8 semaines	Prévention risque cardiovasculaire, suivi cardiaque tous les 3 à 5 ans	Non
III. Dilatation sur une ou plusieurs artères coronaires	Poursuite aspirine à dose antiagrégante jusqu'à disparition des lésions	Pas de restriction après 8 semaines Éviter sports de contact en raison du traitement	Évaluer taille dilatation par coroscanner ou IRM Consultation cardiaque/6 mois avec ECG et évaluation perfusion myocardique par test d'effort/scintigraphie de perfusion	Si signes d'ischémie : coronarographie
IV. Anévrisme géant ou anévrismes multiples ou complexes sur une coronaire sans obstruction	Aspirine à dose antiagrégante à vie	Pas de sport de contact	Consultation cardiaque/6 mois avec ECG et évaluation perfusion myocardique par test d'effort/scintigraphie de perfusion	Coronarographie entre 6 et 12 mois d'évolution ou avant si signes d'ischémie myocardique
V. Obstruction artère coronaire	Aspirine à dose antiagrégante à vie AVK avec INR cible entre 2 et 3 Discuter bêtabloquant	Activité physique recommandée en fonction des résultats des tests d'effort	Consultation cardiaque/6 mois avec ECG et évaluation perfusion myocardique par test d'effort/scintigraphie de perfusion	Coronarographie pour définir stratégie thérapeutique

AVK : antivitamine K ; INR : *international normalized ratio* ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; ECG : électrocardiogramme.

Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant les événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque ou valvulaire, trouble du rythme). Seuls les patients avec une maladie de Kawasaki ayant un anévrisme coronaire persistant présentaient un risque significatif d'événement coronaire [36].

La survenue d'un anévrisme coronaire et sa persistance sont des événements qui modifient le pronostic à long terme de la maladie. Dans une cohorte de patients japonais suivis pendant 20 ans avec un anévrisme coronaire, 23 % des patients avaient eu un infarctus du myocarde et 37 % avaient subi un pontage. Seuls 36 % des patients n'avaient pas présenté d'événements indésirables cardiovasculaires après 30 ans de suivi avec un taux de survie à 30 ans de 90 % [37].

Conclusion

La cause et la physiopathologie de la maladie de Kawasaki restent toujours mal connues actuellement mais de récentes analyses GWAS ont permis d'identifier des gènes associés à cette maladie et des gènes associés avec un mauvais pronostic. Ces avancées ont permis de mieux comprendre l'implication du système immunitaire dans cette pathologie, avec récemment un regard particulier sur le rôle de l'immunité innée.

En pratique clinique, de nombreuses formes incomplètes sont rapportées dans les différentes bases de données, pouvant entraîner un retard de prise en charge thérapeutique. Des critères biologiques et échographiques ont été proposés pour aider les cliniciens en cas de doute. Le recours à un

cardiopédiatre spécialisé peut être nécessaire pour analyser les images échographiques.

Les patients touchés par une maladie de Kawasaki ne sont pas tous égaux face au risque de complications cardiovasculaires. Le traitement de première intention reste les immunoglobulines intraveineuses, permettant une réduction significative du risque de développement d'anévrismes coronaires. Des facteurs génétiques pourraient expliquer l'augmentation du risque d'anévrismes chez certains patients ainsi que la résistance aux immunoglobulines. Pour ces patients, une intensification du traitement en phase aiguë serait souhaitable avec recours précoce à la corticothérapie, surtout en cas de facteur de risque de mauvais pronostic. Les traitements de deuxième ligne par biothérapie nécessitent d'être mieux évalués par des études comparatives et prospectives afin d'améliorer et de mieux standardiser la prise en charge dans les formes sévères.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002;360:1197–202.
- [2] Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2014;99:74–83.
- [3] Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005–2006. *J Epidemiol* 2008;18:167–72.
- [4] Sève P, Lega J-C. Kawasaki disease in adult patients. *Rev Med Interne* 2011;32:17–25.
- [5] Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967;16:178–222.
- [6] Yeung RS. Kawasaki disease: update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:551–60.
- [7] Leung DY, Meissner HC, Shulman ST, Mason WH, Gerber MA, Glode MP. Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140:742–6.
- [8] Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001;166:1334–43.
- [9] Onouchi Y. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know. *Circ J* 2012;76:1581–6.
- [10] Khor CC, Davila S, Breunis WB, Lee YC, Shimizu C, Wright VJ. Genome-wide association study identifies *FCGR2A* as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2011;43:1241–6.
- [11] Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M. *ITPKC* functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet* 2008;40:35–42.
- [12] Lee Y, Schulte DJ, Shimada K, Chen S, Crother TR, Chiba N. Interleukin-1 β is crucial for the induction of coronary artery inflammation in a mouse model of Kawasaki disease. *Circulation* 2012;125:1542–50.
- [13] Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogawa S, Nakamura Y, Kiyo-sawa N. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int* 2005;47:232–4.
- [14] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004;110:2747–71.
- [15] Sinha R, Balakumar T. BCG reactivation: a useful diagnostic tool even for incomplete Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2005;90:891.
- [16] Ghelani SJ, Sable C, Wiedermann BL, Spurney CF. Increased incidence of incomplete Kawasaki disease at a pediatric hospital after publication of the 2004 American Heart Association guidelines. *Pediatr Cardiol* 2012;33:1097–103.
- [17] Leung DY, Schlievert PM, Meissner HC. The immunopathogenesis and management of Kawasaki syndrome. *Arthritis Rheum* 1998;41:1538–47.
- [18] Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995;96:1057–61.
- [19] Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131:888–93.
- [20] Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012;379:1613–20.
- [21] Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006;113:2606–12.
- [22] Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006;149:237–40.
- [23] Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr* 2007;166:131–7.
- [24] Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr* 2011;158:831–5 [e3].
- [25] Shimizu C, Jain S, Davila S, Hibberd ML, Lin KO, Molkara D. Transforming growth factor-beta signaling pathway in patients with Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:16–25.
- [26] Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart* 2013;99:76–82.
- [27] Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gershon W, Vetter VL. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356:663–75.
- [28] Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary artery lesions. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;56:29–36.
- [29] Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153:833–8.
- [30] Son MB, Gauvreau K, Burns JC, Corinaldesi E, Tremoulet AH, Watson VE. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr* 2011;158:644–9 [e1].

- [31] Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, Bujold M, Shimizu C, Onouchi Y. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2012;161:506–12 [e1].
- [32] Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S. Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2014;164:1128–32 [e1].
- [33] Cohen S, Tacke CE, Straver B, Meijer N, Kuipers IM, Kuijpers TW. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Rheum Dis* 2012;71:2059–61.
- [34] Shafferman A, Birmingham JD, Cron RQ. High-dose anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:26.
- [35] Miyamoto T, Ikeda K, Ishii Y, Kobayashi T. Rupture of a coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a rare case and review of the literature for the past 15 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:e67–9.
- [36] Holte TJ, Patel A, Chau Q, Marks AR, Meadows A, Zaroff JG. Long-term cardiovascular outcomes in survivors of Kawasaki disease. *Pediatrics* 2014;133:e305–11.
- [37] Tsuda E, Hamaoka K, Suzuki H, Sakazaki H, Murakami Y, Nakagawa M. A survey of the 3-decade outcome for patients with giant aneurysms caused by Kawasaki disease. *Am Heart J* 2014;167:249–58.